



①9 BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENTAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**  
⑩ **DE 43 44 751 A 1**

⑤1 Int. Cl.<sup>6</sup>:  
**C 07 D 213/66**  
C 07 D 409/12  
C 07 F 9/58  
C 07 F 9/09  
// (C07D 401/12,  
213:67,339:04)

②1 Aktenzeichen: P 43 44 751.1  
②2 Anmeldetag: 28. 12. 93  
④3 Offenlegungstag: 29. 6. 95

⑦1 Anmelder:  
Weischer, Carl Heinrich, Dr., 53115 Bonn, DE

⑦2 Erfinder:  
gleich Anmelder

⑤6 Für die Beurteilung der Patentfähigkeit  
in Betracht zu ziehende Druckschriften:  
NICHTS ERMITTELT

⑤4 Neue Vitamin B6-Derivate und deren Herstellung und Verwendung als Arzneimittel und als Kosmetika

⑤7 Ester des Pyridoxins, Pyridoxals oder des Pyridoxamins oder ihrer jeweiligen 5'-Phosphate mit schwefelenthaltenden Carbonsäuren zur Verwendung als Arzneimittel und Kosmetika und deren Herstellung, enthaltend Ester des Pyridoxins, Pyridoxals oder Pyridoxamins oder ihrer jeweiligen 5'-Phosphate mit schwefelenthaltenden Carbonsäuren wie beispielsweise Cystein oder Derivaten des Cysteins wie beispielsweise das Acetylcystein oder das Carbocystein oder beispielsweise alpha-Liponsäure, oder Dihydroliponsäure, oder optische Isomere R- und S-Form der alpha-Liponsäure in oxidierter und reduzierter Form und deren pharmazeutisch verwendbare Salze mit analgetischer, antiphlogistischer, neuro-, hepato- und zytoprotektiver, geriatrischer, zellstoffwechselregulierender, Antitumor-Wirkung, zur Prävention und Therapie von entzündlichen und/oder schmerzhaften Erkrankungen des Bewegungsapparates und des Magen-Darm- und Urogenitaltrakts, Entzündungen der Haut, Psoriasis, Neurodermitis, Entzündungen der Schleimhäute wie beispielsweise Rhinitis, Tracheitis, Laryngitis, Gastritis und Entzündungen des Atemtraktes wie beispielsweise Bronchitis, bei Thioldefizit wie beispielsweise einer Nitrattoleranz, Stoffwechselerkrankungen wie beispielsweise Insulinresistenz, Diabetes mellitus Typ I und Typ II, Arteriosklerose, bei entzündlichen sowie degenerativen Erkrankungen der Leber, Nekrosen (allgemein), Intoxikationen, insbesondere Schwermetallvergiftungen, Ischämien, Tumorerkrankungen, neurologische ...

DE 43 44 751 A 1

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

BUNDESDRUCKEREI 05. 95 508 026/489

15/33

## Beschreibung

Die Erfindung betrifft Arzneimittel und Kosmetika und deren Herstellung und Anwendung sowie entsprechende pharmazeutische Präparate enthaltend als Wirkstoff den Ester des Pyridoxins, Pyridoxals oder des Pyridoxamins oder ihrer jeweiligen 5'-Phosphate mit schwefelenthaltenden Carbonsäuren wie beispielsweise dem Cystein oder dem Acetylcystein oder dem Carbocystein oder beispielsweise der alpha-Liponsäure oder der Dihydroliponsäure oder den R- oder S-Isomeren der alpha-Liponsäure oder ihrer reduzierten Form.

Schwefelenthaltende Carbonsäure-Komponenten des Esters mit Pyridoxin, Pyridoxal oder Pyridoxamin oder der jeweiligen 5'-Phosphate

## Beispiel: Cystein

Cystein kommt einerseits in vielen Proteinen vor, wird also über die Nahrung aufgenommen, und entsteht andererseits beim Abbau des Methionins (Editor: KARLSON, Peter in: Kurzes Lehrbuch der Biochemie, 13. Aufl. Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, 1988). Cystein ist Bestandteil der Biosynthese des Glutathions und somit eingebunden in die Funktion des Redoxsystems und des Entgiftungsmechanismus des Glutathions.

## Beispiel: alpha-Liponsäure ist 1,2-Dithia-cyclopentan-3-valeriansäure

Die reduzierte und die oxidierte Form der alpha-Liponsäure sind ein physiologisch wichtiges intramolekulares Redoxsystem, das mit zahlreichen im Organismus entstehenden oder auch exogenen Oxidanzien reagiert (siehe auch W.Bayer und Kh.Schmidt in: Vitamine in Prävention und Therapie, Hippokrates Verlag, 1991, S. 267 ff.). Sie wirkt in vielen enzymatischen Reaktionen als Coenzym, stellt einen Wachstumsfaktor für manche Bakterien und Protozoen dar und wird bei Knollenblätterpilzvergiftungen eingesetzt. Das alpha-Liponsäure-Racemat weist eine schwache antiphlogistische, antinociceptive (analgetische) sowie zytoprotektive, neuroprotektive antiallergische und antitumor Wirkung auf (siehe auch DE 40 35 442 A1).

Die R- und S-Enantiomeren der alpha-Liponsäure weisen antiphlogistische, analgetische und zytoprotektive Eigenschaften auf (siehe auch DE 40 35 442 A1).

Die neuroprotektive Wirkung der alpha-Liponsäure zur Behandlung der diabetischen Polyneuropathie ist beschrieben von I.Cicmir et al. und B.Reschke et al. in: "Neue biochemische, pharmakologische und klinische Erkenntnis zur Thioctsäure", Borbe/Ulrich (Hrsg.), pmi-Verlag 1989, Seiten 311—316 bzw. 318—334.

Die Inhibierung des UVB-Erythems (Entzündung der Haut) am Menschen durch die Dihydroliponsäure ist beschrieben von J.Fuchs et al. in: "Neue biochemische, pharmakologische und klinische Erkenntnis zur Thioctsäure", Borbe/Ulrich (Hrsg.), pmi-Verlag 1989, Seiten 299—303.

Die protektive Wirkung der Thioctsäure gegenüber lösungsmittelinduzierter Polyneuropathie ist beschrieben von H.Altенkirch et al. in: "Neue biochemische, pharmakologische und klinische Erkenntnis zur Thioctsäure", Borbe/Ulrich (Hrsg.), pmi-Verlag 1989, Seiten 261—278.

Der Wirkmechanismus der organischen Nitrate als Koronartherapeutika scheint auf das engste mit dem Vorhandensein von SH-Gruppen verbunden zu sein. Im Verlauf der Dauertherapie mit organischen Nitraten als Koronartherapeutika vor allem in höherer Dosierung wurde ein Nachlassen der Wirkung beobachtet. Möglicherweise kann die Abnahme von Thiolgruppen als Ursache der Toleranzbildung angesehen werden. Daher können die Ester des Anspruch 1 und 2 als Arzneimittel in geeigneter Dosierung dieser Toleranzbildung entgegen wirken.

Die protektive Wirkung der Thioctsäure in Cadmium-exponierten Hepatozyten ist beschrieben von L.Müller in: "Neue biochemische, pharmakologische und klinische Erkenntnis zur Thioctsäure", Borbe/Ulrich (Hrsg.), pmi-Verlag 1989, Seiten 207—222.

Eine positive Wirkung der Thioctsäure unter Zellkulturbedingungen auf das Neuritenwachstum von Neuroblastomazellen kann für den Einsatz der Thioctsäure in der Geriatrie sprechen und ist beschrieben von W.Dimpfel et al. in: "Neue biochemische, pharmakologische und klinische Erkenntnis zur Thioctsäure", Borbe/Ulrich (Hrsg.), pmi-Verlag 1989, Seiten 165—175.

Der Metabolismus der alpha-Liponsäure bei verschiedenen Hauterkrankungen wie beispielsweise Psoriasis und Dermatitis wurde beispielsweise von TAKENOUCI et al: The Journal of Vitaminology 8, 99—114 (1962) beschrieben.

Eine Verbesserung der Glukoseutilisation am isolierten Rattendiaphragma an der Ratte durch alpha-Liponsäure wurde von HAUGAARD et al.: Biochim. Biophys. Acta, 222, 583—586 (1970) beschrieben.

## Die Wirkstoffkomponente Pyridoxin, Pyridoxal und Pyridoxamin und der jeweiligen 5'-Phosphate im Ester

Die Wirkstoffkomponente Pyridoxin, Pyridoxal und Pyridoxamin in der Kombination mit der alpha-Liponsäure ist in der Offenlegungsschrift DE 38 02 567 und EP 0 326 034 B1 beschrieben und ist Kofaktor zahlreicher Enzyme. Vitamin B<sub>6</sub> spielt eine zentrale Rolle im Stoffwechsel der Aminosäuren. Vitamin B<sub>6</sub> ist auch Kofaktor für verschiedene Phosphorylasen und beeinflusst auf diese Weise z. B. die Freisetzung von Glukose aus Glykogen. Die B<sub>6</sub>-Vitamine kommen fast sämtlichen tierischen und pflanzlichen Nahrungsmitteln vor.

Anwendungsgebiete für Vitamin B<sub>6</sub> sind in erster Linie die Ursachen für B<sub>6</sub>-Defizite. Hierbei handelt es sich insbesondere um intestinale Resorptionsstörungen, wie sie in Folge von Darmerkrankungen vorkommen. Auch bei Lebererkrankungen spielt in der Therapie Vitamin B<sub>6</sub> eine essentielle Rolle wie z. B. bei der Leberzirrhose lassen sich die erniedrigten Pyridoxalphosphat Spiegel durch orale Vitamin B<sub>6</sub>-Gabe in einer Dosierung von

50 mg/kg signifikant anheben. Auch bei anderen Erkrankungen wie z. B. bei verschiedenen Tumorerkrankungen wurden niedrige Vitamin B<sub>6</sub>-Spiegel gefunden. Vitamin-B<sub>6</sub>-Defizite sind auch mit neurologischen Störungen in Zusammenhang zu sehen, da Pyridoxalphosphat insbesondere bei der Synthese von Neurotransmittern und von bestimmten Membranbestandteilen eine Schlüsselrolle spielt. Auch bei Neuropathien im Erwachsenenalter werden häufig gute Therapieerfolge mit Vitamin B<sub>6</sub> beobachtet. In einem Dosierungsbereich bis zu 300 mg Pyridoxin/Tag sind keine spezifischen Nebenwirkungen bekannt geworden (siehe auch W.Bayer und Kh.Schmidt in: Vitamine in Prävention und Therapie, Hippokrates Verlag, 1991, S. 139—149).

Der intestinale Resorptionsmechanismus für Vitamin B<sub>6</sub> bei Ratten und beim Menschen folgt einer passiven Diffusion. Selbst bei hohen Konzentrationen ließ sich keine Sättigung nachweisen (siehe auch W.Bayer und Kh.Schmidt in: Vitamine in Prävention und Therapie, Hippokrates Verlag, 1991, S. 139—149).

#### Aufgabe der Erfindung

Alpha-Liponsäure und ihre Derivate sind in Wasser schwer löslich und ihre enterale Resorption ist beispielsweise bei Darmerkrankungen wie beispielsweise der Sprue oder bei fortgeschrittenem Diabetes mellitus eingeschränkt.

Aus Untersuchungen von Akerboom et al. in: "Neue biochemische, pharmakologische und klinische Erkenntnisse zur Thioctsäure", Borbe/Ulrich (Hrsg.), pmi-Verlag 1989, Seiten 194—203, geht hervor, daß die Aufnahme der Alpha-Liponsäure in Leberzellen unter physiologischen Bedingungen hauptsächlich carriervermittelt ist.

Auch die enterale Aufnahme scheint carriervermittelt und bei bestimmten Erkrankungen eingeschränkt zu sein. So ist bekannt, daß die enterale Resorption von alpha-Liponsäure bei Diabetikern etwa zwischen 37% bis weniger als 5% beträgt. Der intestinale Resorptionsmechanismus für Vitamin B<sub>6</sub> bei Ratten und beim Menschen folgt einer passiven Diffusion auch bei hohen Konzentrationen. Daher ist Aufgabe der Erfindung die Bereitstellung von verbesserten Arzneimitteln mit synergistischer Wirkung und verbesserter Resorption durch Veresterung der Wirkstoffkomponenten und Verfahren zu deren Herstellung und deren Anwendung der veresterten Wirkstoffkomponenten, die eine gute analgetische, antiinflammatorische, geriatrische, neuroprotektive, hepatoprotektive, zytoprotektive, zellstoffwechselregulierende, detoxifizierende, antitumor, dermatologische Wirkung aufweisen in Zusammenhang mit einer guten Verträglichkeit. Aufgabe der Erfindung ist es weiter, daß durch die Veresterung beispielsweise an der Hydroxylgruppe der Hydroxymethylgruppe in 3-Stellung des Pyridinrings des Pyridoxins oder Pyridoxals oder Pyridoxamins beispielsweise die alpha-Liponsäure im Ester besser enteral resorbierbar wird und einen synergistischen Effekt im Ester ausüben kann.

Es wurde beispielsweise überraschend gefunden, daß der Ester des Pyridoxins, Pyridoxals oder des Pyridoxamins oder der jeweiligen 5'-Phosphate verestert mit den Wirkstoffen nach Anspruch 1 und 2 (schwefelenthaltenden Carbonsäuren) wie beispielsweise der alpha-Liponsäure überraschend eine gute analgetische, antiinflammatorische, geriatrische, neuroprotektive, hepatoprotektive, zytoprotektive, zellstoffwechselregulierende, detoxifizierende, antitumor, dermatologische Wirkung mit einer guten enteralen Resorption und Verträglichkeit aufweist.

#### Herstellung des Esters

Als Verfahren zur Synthese des Esters des Pyridoxins, Pyridoxals und Pyridoxamins oder der jeweiligen 5'-Phosphate nach Anspruch 1 und 2 mit einer schwefelenthaltenden Carbonsäure wie beispielsweise das Pyridoxin, Pyridoxal oder Pyridoxamin oder ihre jeweiligen 5'-Phosphate durch Umsetzen des Pyridoxins, Pyridoxals oder Pyridoxamins oder ihrer jeweiligen 5'-Phosphate mit einer schwefelenthaltenden Carbonsäure nach Anspruch 1 und 2 beispielsweise der alpha-Liponsäure lassen sich folgende Methoden nennen:

Nachdem beispielsweise im Falle des Pyridoxins Schutzgruppen an die Hydroxylgruppen der Hydroxymethylgruppe in 4- und 5-Stellung des Pyridinrings oder im Falle des Pyridoxals an die Hydroxylgruppe der Hydroxymethylgruppe in 5-Stellung des Pyridinrings oder im Falle des Pyridoxamins an die OH-Gruppe von CH<sub>2</sub>OH in 5-Position des Pyridinrings Schutzgruppen und zusätzlich im Falle des Pyridoxamins an der CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>-Gruppe in 4-Stellung des Pyridinrings eine entsprechende Stickstoff- bzw. Amino-Schutzgruppe eingeführt wurde, kann beispielsweise zur Veresterung der OH-Gruppe in 3-Stellung des Pyridinrings die Methode der Verwendung von aktiven Carbonsäure-Derivaten wie Säurechloride oder Säureanhydride angewandt werden oder die Carbonsäuren selbst zum Einsatz kommen, indem als wasserentziehendes Mittel z. B. katalytische Mengen konzentrierter H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, p-Toluolsulfonsäure, wasserfreies ZnSO<sub>4</sub> oder als Kondensationsmittel N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) verwendet werden kann. Siehe entsprechende Methoden zur Herstellung eines Esters enthaltend Carbonsäuren beschrieben in: Jerry March in: "Advanced organic chemistry, 4. Auflage, Verlag John Wiley & Sons, 1992, S. 395—396" oder in der Patentschrift JP-POS 3-193778.

Nach der Veresterung des Pyridoxins, Pyridoxals oder des Pyridoxamins oder ihrer jeweiligen 5'-Phosphate beispielsweise an der Hydroxylgruppe in 3-Stellung des Pyridinrings werden die vorher eingeführten Schutzgruppen mit den herkömmlichen Methoden abgespalten.

#### Herstellungsbeispiele

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Ester nach Anspruch 1 und 2 kann beispielsweise nach bekannten chemischen Methoden erfolgen.

So kann man entweder beispielsweise das Pyridoxin mit der dreifach molaren Menge der alpha-Liponsäure oder einer anderen schwefelenthaltenden Carbonsäure des Anspruch 1 und 2 an der Hydroxylgruppe in 3-Stellung des Pyridinrings und an der Hydroxylgruppe der Hydroxymethylgruppe in 4- und 5-Stellung des Pyridin-

rings verestern — oder nach Einführung von Schutzgruppen an der Hydroxylgruppe der Hydroxymethylgruppen in 4 und 5-Stellung des Pyridinrings mit einer 1,0-fachen molaren Menge beispielsweise der alpha-Liponsäure oder einer anderen schwefelenthaltenden Carbonsäure des Anspruch 1 und 2 an der Hydroxylgruppe in 3-Stellung des Pyridinrings verestern.

5 So kann man entweder beispielsweise das Pyridoxal mit der zweifach molaren Menge der alpha-Liponsäure oder einer anderen schwefelenthaltenden Carbonsäure des Anspruch 1 und 2 an der Hydroxylgruppe in 3-Stellung des Pyridinrings und an der Hydroxylgruppe der Hydroxymethylgruppe in 5-Stellung des Pyridinrings verestern — oder nach Einführung von einer Schutzgruppe an der Hydroxylgruppe der Hydroxymethylgruppe in 5-Stellung des Pyridinrings mit einer 1,0-fachen molaren Menge beispielsweise der alpha-Liponsäure oder  
10 einer anderen schwefelenthaltenden Carbonsäure des Anspruch 1 und 2 an der Hydroxylgruppe in 3-Stellung des Pyridinrings verestern.

So kann man entweder beispielsweise das Pyridoxamin mit der zweifach molaren Menge der alpha-Liponsäure oder einer anderen schwefelenthaltenden Carbonsäure des Anspruch 1 und 2 an der Hydroxylgruppe in 3-Stellung des Pyridinrings nach Einführung einer Stickstoff- bzw. Amino-Schutzgruppe an der  $\text{CH}_2\text{NH}_2$ -Gruppe in 4-Stellung des Pyridinrings und an der Hydroxylgruppe der Hydroxymethylgruppe in 5-Stellung des Pyridinrings verestern — oder nach Einführung einer Stickstoff- bzw. Amino-Schutzgruppe an der  $\text{CH}_2\text{NH}_2$ -Gruppe in 4-Stellung des Pyridinrings und nach Einführung einer Schutzgruppe an der Hydroxylgruppe der Hydroxymethylgruppe in 5-Stellung des Pyridinrings mit einer 1,0fachen molaren Menge beispielsweise der alpha-Liponsäure oder einer anderen schwefelenthaltenden Carbonsäure des Anspruch 1 und 2 an der Hydroxylgruppe in  
20 3-Stellung des Pyridinrings verestern.

Die Abtrennung der vorher eingeführten Schutzgruppen und die Reinigung der Ester nach Anspruch 1 und 2 kann nach den üblichen, zum Stand der Technik gehörenden Methoden erfolgen.

Beispielsweise kann man im Falle des Pyridoxins nach Einführung der Schutzgruppen an der Hydroxylgruppe der Hydroxymethylgruppe in 4- und 5-Stellung des Pyridinrings beziehungsweise im Falle des Pyridoxals an der Hydroxylgruppe der Hydroxymethylgruppe in 5-Stellung des Pyridinrings beziehungsweise im Falle des Pyridoxamins an der Hydroxylgruppe der Hydroxymethylgruppe in 5-Stellung des Pyridinrings und im Falle des Pyridoxamins zusätzlich nach Einführung einer Stickstoff- bzw. Amino-Schutzgruppe an der  $\text{CH}_2\text{NH}_2$ -Gruppe in 4-Stellung des Pyridinrings nach der Methode beschrieben wie in JP-POS 3-193778 und in: Jerry March in: "Advanced Organic Chemistry, 4. Auflage, Verlag John Wiley & Sons, 1992, S. 395—396", den Ester nach  
30 Anspruch 1 und 2 in 3-Stellung des Pyridinrings des Pyridoxins, Pyridoxals oder des Pyridoxamins oder ihrer jeweiligen 5'-Phosphate mit alpha-Liponsäure oder einer anderen schwefelenthaltenden Carbonsäure des Anspruch 1 und 2 durch folgende Methode gewinnen:

Man löst beispielsweise alpha-Liponsäure, Pyridoxin,  $\text{N,N}'$ -Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) (und) 4-Dimethylaminopyridin (DMAP) in einer Lösung mit beispielsweise Dichlormethan, Tetrahydrofuran, Chloroform (oder) 1,2-Dichloräthan und rührt bei Raumtemperatur über 5—10 Stunden (über Nacht). Anschließend filtrierte man den gebildeten Dicyclohexylharnstoff ab, um den Ester zu reinigen. Anschließend werden die vorher eingeführten Schutzgruppen an den Hydroxymethylgruppen im Falle des Pyridoxins in 4- und 5-Stellung des Pyridinrings und im Falle des Pyridoxals in 5-Stellung des Pyridinrings und im Falle des Pyridoxamins in 5-Stellung des Pyridinrings und zusätzlich im Falle des Pyridoxamins die Stickstoff- bzw. Amino-Schutzgruppe an der  
40  $\text{CH}_2\text{NH}_2$ -Gruppe in 4-Stellung des Pyridinrings mit den üblichen Methoden abgespalten.

Die Herstellung der Ester nach Anspruch 1 und 2 erfolgt beispielsweise in Anlehnung an die Methode beschrieben in JP-POS 3-193778.

Auf 1 Mol Pyridoxin kommen 1 Mol DCC und 1 Mol schwefelenthaltende Carbonsäure wie beispielsweise alpha-Liponsäure.

45 Beispielsweise kann man folgendermaßen vorgehen, wenn die Hydroxylgruppe in 3-Stellung des Pyridinrings verestert werden soll: Beispielsweise werden vor der Herstellung des Pyridoxin-Esters nach Anspruch 1 und 2 die Schutzgruppen an der Hydroxylgruppe der Hydroxymethylgruppen in 4- und 5-Stellung des Pyridinrings vorher eingeführt:

Beispielsweise werden anschließend, in Anlehnung an die Methode beschrieben in JP-POS 3-193778, 205 mg Pyridoxin, 206 mg Liponsäure, 206 mg  $\text{N,N}'$ -Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) und 15 mg 4-Dimethylaminopyridin (DMAP) in 15 ml Dichloräthan gelöst, anschließend über 5—10 Stunden (über Nacht) bei Raumtemperatur gerührt und anschließend filtrierte man den gebildeten Dicyclohexylharnstoff ab. Das Filtrat wird unter vermindertem Druck konzentriert und der Rückstand in etwa 50 ml Äther gelöst, anschließend wäscht man mit 10%iger HCl, entsäuert in wässriger Lösung in  $\text{NaHCO}_3$  und sättigt in wässriger Lösung an NaCl und trocknet mit  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Nach Abdestillieren des Lösungsmittels gewinnt man durch die Reinigung über Silikagel-Kolonnechromatographie den Ester enthaltend Pyridoxin verestert mit alpha-Liponsäure.  
55

Anschließend werden die vorher eingeführten Schutzgruppen an dem Pyridoxin-Ester an der Hydroxylgruppe der Hydroxymethylgruppe in 4- und 5-Stellung des Pyridinrings mit üblichen Methoden abgespalten.

#### 60 Befunde des Esters in verschiedenen Testmodellen

Beispielsweise kann für die Ester bestehend aus Pyridoxin, Pyridoxal oder Pyridoxamin oder ihrer jeweiligen 5'-Phosphate verestert mit einer schwefelenthaltenden Carbonsäure des Anspruch 1 und 2 beispielsweise dem Cystein, Acetylcystein, Carbocystein oder verestert mit der alpha-Liponsäure oder mit ihren Derivaten oder mit  
65 den R- oder S-Isomeren der alpha-Liponsäure oder mit ihrer reduzierten Form an folgenden Untersuchungsmodellen eine gute analgetische, antiinflammatorische, neuroprotektive, hepatoprotektive, zytoprotektive, stoffwechselregulierende, antidiabetische, detoxifizierende, antitumor, dermatologische Wirkung und gute Verträglichkeit und gute Resorption nachgewiesen werden:

- 1) Essigsäure-Writhing-Test an der Maus (Analgesietest) nach KOSTER et al. Fed. Proc. Bd. 18, Seite 412 (1959).
- 2) MgSO<sub>4</sub>-Writhing-Test an der Maus (Analgesietest) nach GYIRES et al. (Arch. int. pharmacodyn. therap. 267, 131—140, 1984).
- 3) Randall-Selitto-Test an der Ratte (Analgesietest) Randall, L.O. u. Selitto, J.: Arch. Int. Pharmacodyn, Bd. 111, S. 409—418 (1957).
- 4) Elektroschmerztest an der Maus (Analgesietest) nach Blake, Graeme und Sigg, Med. Exp. 9, 146, (1963).
- 5) Carrageenin-Ödem an der Ratte (Entzündungsmodell) In Anlehnung und Modifikation der Methode von MÖRSDORF et al., Arch. int. Pharmacodyn. 192, 111—127 (1971).
- 6) UV-Erythem (Entzündungsmodell).
- 7) isoliertes Axon (beispielsweise vom Frosch) in vitro.
- 8) Hemmung der Phagozytose an Makrophagen in vitro in Anlehnung an die Methode nach G.ROSSI, in: Zellkultur-Methoden, Berlin 7.—9. Okt. 1987, Hrsg. H.R. Maurer, Inst. für Pharmazie der freien Universität Berlin, 29. Sept. 1987, Seite 163.
- 9) IC<sub>50</sub> an Hefezellen, in vitro Versuch zur Zytotoxizität in Anlehnung an die Methode von KOCH, HP: Pharmazie, 42, 531—537 (1992) sowie KOCH et al.: Methods Find Exp Clin Pharmacol 15, 141—152 (1993).
- 10) Zytotoxizitätstest an Hepatozyten oder Fibroblasten zur Prüfung auf protektive Wirkung in Anlehnung an die Methode von LINDL et al. in: Zell und Gewebekultur, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, New York, 2. Aufl., 1989, Seite 164—169, und Untersuchungen auf Beeinflussung von Leberenzymaktivitäten.
- 11) Thrombozytenaggregation in vitro (Untersuchung auf antithrombotische Wirkung).
- 12) Streptozotocin-Modell beispielsweise an der Ratte zur Prüfung auf antidiabetische und neuroprotektive Wirkung Versuchsmodell in Anlehnung an die Methode in DE 41 25 116 A1.
- 13) Untersuchungen an insulinresistenten Ratten.
- 14) Glukoseutilisation am isolierten Rattendaphragma an der Ratte in Anlehnung an die Methode von HAUGAARD et al.: Biochim. Biophys. Acta, 222, 583—586 (1970).
- 15) Chorionallantoismembran-Modell bebrüteter Hühnereier zur Prüfung auf Verträglichkeit.
- 16) Epidermiszellen in vitro Modell zur histologischen Prüfung auf dermale Verträglichkeit und zytoprotektive Wirkung in Anlehnung an die Methode von: HOH et al: Molecular Toxicology 1, 537—546 (1987).
- 17) Intestinale Ulzerationsmodell an der Ratte in Anlehnung an die Methode von: DEL SOLDATO, et al.: Agents and Actions 16, 393—396 (1985).
- 18) Magenulkusmodell an der Ratte zur Prüfung auf Zytoprotektion in Anlehnung an die Methode von JAHN und ADRIAN (Arzneimittelforschung, Vol. 19 (1969), S. 36—52) und die Auswertemethode nach MÜNCHOW (Arzneimittelforschung, Vol. 4 (1954), S. 341—344).
- 19) Prüfung auf wachstumshemmende Eigenschaften einer Substanz mit Hilfe von Maus-Fibroblasten (L929) bzw. Humanfibroblasten (MRC9) nach: LINDL et al. in: Zell und Gewebekultur, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, New York, 2. Aufl., 1989, Seite 162—164.
- 20) Intestinale Resorption in Anlehnung an die Methode von SCHANKER et al. (1958) J.Pharmacol. exp. Ther. 123 (1958), 81—88; SCHANKER: J.Pharmacol. exp. Ther 126 (1959) 283—290.

Als Indikation für Prävention und Therapie kommen für die Ester nach Anspruch 1 und 2 beispielsweise in Betracht:  
 entzündliche und/oder schmerzhafte Erkrankungen, des Bewegungsapparates und des Magen-Darm- und Urogenitaltrakts, Entzündungen der Haut, Psoriasis, Neurodermitis, Entzündungen der Schleimhäute wie beispielsweise Rhinitis, Tracheitis, Laryngitis, Gastritis und Entzündungen des Atemtraktes wie beispielsweise Bronchitis, bei Thioldefizit wie beispielsweise einer Nitrattoleranz, Stoffwechselerkrankungen wie beispielsweise Insulinresistenz, Diabetes mellitus Typ I und Typ II, Arteriosklerose, bei entzündlichen sowie degenerativen Erkrankungen der Leber, Nekrosen (allgemein), Intoxikationen insbesondere Schwermetallvergiftungen, Ischämien, Tumorerkrankungen, Neurologische Erkrankungen wie beispielsweise Nervendegeneration (neurodegenerative Prozesse), degenerative Erkrankungen des Zentralnervensystem und des Herzens, Multiple Sklerose, Mißempfindungen der Polyneuropathie diabetogener, alkoholischer hepatischer und urämischer Genese, Neuralgien, Neuritiden, Altersbeschwerden, Gedächtnisstörungen, Abnutzungserscheinungen im Alter, Durchblutungsstörungen, Erkrankungen der Haut und Anhangsgebilde wie beispielsweise Sonnenbrand, Kopfschuppen bei trockener und öligter Seborrhoe, impetignisierter Ekzeme und Pyodermien der Kopfhaut, seborrhoisches Ekzem des Haarbodens, seborrhoisches Begleitsymptome der androgenetischen Alopezie sowie Urtikaria und Haarbalgentzündungen

#### Pharmazeutische Zubereitungen

Die pharmazeutischen Zubereitungen der Ester nach Anspruch 1 und 2 enthalten als Einzeldosis im allgemeinen zwischen 0,1 mg bis 800 mg, vorzugsweise 0,5 bis 600 mg, insbesondere 1 bis 400 mg, beispielsweise die Ester des Pyridoxins, Pyridoxals oder Pyridoxamins oder ihrer jeweiligen 5'-Phosphate verestert mit beispielsweise der alpha-Liponsäure.

Die Verabreichung kann beispielsweise in Form von Tabletten, Kapseln, Pillen, Dragees, Granulate, Pulver, Suppositorien, Salben, Cremes, Gele, Pflaster oder in flüssiger Form als Lösungen, Emulsionen, Aerosolen, Sprays, Haarshampoos oder Haarspülungen erfolgen. Als flüssige Anwendungsformen kommen zum Beispiel in Frage: alkoholische beziehungsweise wäßrige Lösungen sowie Suspensionen und Emulsionen. Bevorzugte Anwendungsformen sind zum Beispiel Tabletten, die zwischen 0,1 mg und 1200, vorzugsweise 0,5—800 mg, insbesondere 1—400 mg oder Lösungen, die zwischen 0,1 mg/ml bis 600 mg/ml vorzugsweise 0,5—300 mg/ml,

insbesondere 1 — 100 mg/ml Flüssigkeit aktive Substanzen enthalten.

Tabelle 1

Beispiel für die oralen und parenteralen Dosen für die Therapie der neurologischen Erkrankungen wie beispielsweise der diabetischen Neuropathie und für die Therapie von Stoffwechselerkrankungen und der Lebererkrankungen beim Menschen

Sub- stanz des An- spruchs 1 und 2	Einzel- dosis des Esters	max. Tages- dosis des Esters	Appli- ka- tions- häufig- keit
Pyri- doxin verestert mit oxid/red uz.Race- -mat oder R- oder S- Isomer d.alpha Lipon- säure	0,1 - 800 mg oral	1200 mg oral	1 - 3
Pyri- doxin verestert mit oxid/red uz.Race- -mat oder R- oder S- Isomer d.alpha Lipon- säure	0,1 - 800 mg parenteral	1200 mg paren- teral	1 - 3

Die Einzeldosis des Esters enthaltend die Wirkstoffe nach Anspruch 1 und 2 kann für die Prävention und Therapie von Stoffwechselerkrankungen, neurologische, entzündliche und degenerative Erkrankungen beispielsweise liegen:

- a) bei oraler Arzneiform zwischen 0,1 mg—800 mg, vorzugsweise 0,5—600 mg, insbesondere 1 mg—400 mg.
- b) bei parenteralen Arzneiformen (zum Beispiel intravenös, intramuskulär) zwischen 0,1 mg—800 mg, vorzugsweise 0,5 mg—600 mg, insbesondere 1—400 mg.
- c) bei Arzneiformen zur Applikation auf die Haut und Schleimhäute (zum Beispiel als Lösungen, Lotionen, Emulsionen, Salben, Pflaster und so weiter) in der Kombination: 1 bis 600 mg, vorzugsweise 2 bis 250 mg, insbesondere 5 bis 200 mg. Diese Dosen können beispielsweise 1- bis 6mal, vorzugsweise 1- bis 4mal, insbesondere 1- bis 3mal täglich verabreicht werden.
- d) bei Arzneiformen zur Inhalation (Lösungen oder Aerosole) im allgemeinen zwischen 0,01—600 mg, vorzugsweise 0,1—400 mg, insbesondere 0,5—250 mg.

Im allgemeinen ist eine Verabreichung von 1- bis 4mal, vorzugsweise 1- bis 3mal, insbesondere 1- bis 2mal täglich, bevorzugt.

Für die Behandlung können zum Beispiel 3mal täglich 1 bis 2 Tabletten mit einem Gehalt von 0,1 mg bis 800 mg, vorzugsweise mit einem Gehalt von 5—400 mg wirksamer Substanz eines Esters nach Anspruch 1 und 2 oder beispielsweise bei intravenösen Injektion 1- bis 2mal täglich eine Ampulle/Infusionsflasche von 1 bis 10 ml



Inhalt mit 1 mg bis 800 mg Ester nach Anspruch 1 und 2 empfohlen werden. Bei oraler Verabreichung ist die minimale tägliche Dosis der Wirksubstanzen nach Anspruch 1 und 2 beispielsweise 200 mg; die maximale tägliche Dosis bei oraler Verabreichung soll 1200 mg nicht überschreiten.

Die Dosisangaben beziehen sich auf die Ester.

Die erfindungsgemäßen Zubereitungen/Erzeugnisse können vorzugsweise auch zusätzlich Vitamine wie beispielsweise Vitamin E (Tocopherole), Vitamin C, Vitamin B1 und Pantothenensäure und/oder Folsäure enthalten.

Die oralen Tageseinzeldosen der erfindungsgemäßen Darreichungsformen der Ester für die analgetische oder antiphlogistische, zytoprotektive, neuroprotektive, zellstoffwechselregulierende, hepatoprotektive Wirkung bestehen zum Beispiel aus 0,1 bis 800 mg vorzugsweise 0,5 bis 600 mg insbesondere 1 bis 400 mg Wirkstoff. Die parenteralen Tageseinzeldosen der erfindungsgemäßen Darreichungsformen der Ester für die analgetische oder antiphlogistische, zytoprotektive, neuroprotektive, zellstoffwechselregulierende, hepatoprotektive, geriatrische Wirkung bestehen zum Beispiel aus 0,1 bis 800 mg vorzugsweise 0,5 bis 600 mg insbesondere 1 bis 200 mg Wirkstoff. Die maximale orale Tagesdosis für die Behandlung von Schmerz- und Entzündungszuständen, neurologischen, degenerativen, Leber- oder Stoffwechselerkrankungen sowie geriatrischen Symptomen soll für die Ester 1200 mg nicht überschreiten.

Die maximale parenterale Tagesdosis für die Prävention oder Behandlung von Schmerz- und Entzündungszuständen, neurologischen, degenerativen und Stoffwechselerkrankungen soll für die Ester 1200 mg nicht überschreiten.

Die Tagesdosen können in Form einer einmaligen Verabreichung der gesamten Menge oder in Form von 1 bis 6, insbesondere 1—4, Teildosen pro Tag eingesetzt werden. Im allgemeinen ist eine Verabreichung von 1- bis 3mal, insbesondere 1- bis 2mal täglich, bevorzugt.

Beispielsweise beträgt die bevorzugte parenterale Tageseinzeldosis für die intravenöse oder intramuskuläre Verabreichungsform 300 mg und für die orale Form 300 mg. Die Arzneimittel, die die Wirkstoffe des Anspruchs 1 und 2 enthalten, können zum Beispiel in Form von Tabletten, Kapseln, Pillen oder Dragees, Pulver, Granulaten, Pellets, Pflaster, Gele, Lösungen oder Emulsionen, Aerosole, Sprays, Schaampoos, Haarspülungen formuliert werden, wobei die Wirkstoffe jeweils gegebenenfalls mit entsprechenden Hilfs- und Trägerstoffen kombiniert werden.

Die Dosierungseinheit der Arzneimittel oder einem therapeutisch verwendbaren Salz derselben kann beispielsweise enthalten:

a) bei oralen Arzneiformen:

0,1 bis 800 mg, vorzugsweise 0,5 bis 600 mg, insbesondere 1 bis 400 mg des Esters enthaltenden Wirkstoffe nach Anspruch 1 und 2. Die Dosen können beispielsweise 1- bis 4mal, vorzugsweise 1- bis 3mal, insbesondere 1- bis 2mal täglich verabreicht werden. Jedoch soll eine orale Gesamtdosis der 1200 mg und eine parenterale Gesamtdosis von 1200 mg pro Tag für die Behandlung von Schmerz- und Entzündungszuständen, neurologischen, degenerativen, Leber- oder Stoffwechselerkrankungen nicht überschritten werden.

b) bei parenteralen Arzneiformen (zum Beispiel intravenös, intramuskulär oder intraartikulär):

0,5 bis 800 mg, vorzugsweise 1 bis 600 mg, insbesondere 2 bis 200 mg. Die Dosen können beispielsweise 1- bis 4mal, vorzugsweise 1- bis 3mal, insbesondere 1- bis 2mal täglich verabreicht werden.

c) bei Arzneiformen zur Applikation auf die Haut und Schleimhäute (zum Beispiel als Lösungen, Lotionen, Emulsionen, Salben, Gele, Pflaster, Shampoos, Aerosole, Sprays und so weiter) in den Estern:

0,1 bis 800 mg, vorzugsweise 0,5 bis 300 mg, insbesondere 1 bis 150 mg. Diese Dosen können beispielsweise 1- bis 6mal, vorzugsweise 1- bis 4mal, insbesondere 1- bis 3mal täglich verabreicht werden.

Falls Lösungen verwendet werden, werden die Ester enthaltend Pyridoxin, Pyridoxal oder Pyridoxamin oder ihre jeweiligen 5'-Phosphate verestert mit schwefelenthaltenden Carbonsäuren des Anspruchs 1 und 2 wie beispielsweise Cystein oder die Derivate des Cysteins oder beispielsweise alpha-Liponsäure oder Dihydroliponsäure oder die oxidierten oder reduzierten optischen R- oder S-Isomere der alpha-Liponsäure und die in der Lösung oder Mischung enthaltenen Vitamine vorzugsweise in Form eines Salzes eingesetzt.

In wäßrigen Lösungen werden vorzugsweise die Salze mit pharmazeutisch verwendbaren Salzbildnern verwendet. Die Herstellung des Esters des Pyridoxins, Pyridoxals oder Pyridoxamins oder ihrer jeweiligen 5'-Phosphate verestert mit schwefelenthaltenden Carbonsäuren des Anspruchs 1 und 2 wie beispielsweise dem Cystein oder den Derivaten des Cysteins wie beispielsweise dem Acetylcystein oder dem Carbocystein oder beispielsweise der alpha-Liponsäure oder der Dihydroliponsäure oder der oxidierten oder reduzierten R-alpha-Liponsäure oder der S-alpha-Liponsäure sowie deren Salze erfolgt in bekannter Weise, beziehungsweise analog hierzu.

Es können aber auch galenische Zubereitungen hergestellt werden, welche die oben angegebenen Dosierungseinheiten 2- bis beispielsweise 6-mal enthalten.

Die Ester des Pyridoxins, Pyridoxals oder des Pyridoxamins oder ihrer jeweiligen 5'-Phosphate mit den Wirkstoffkomponenten nach Anspruch 1 und 2, sind zur Herstellung pharmazeutischer Zusammensetzungen und Zubereitungen geeignet.

Die Herstellung der Arzneimittel erfolgt in bekannter Weise, wobei die bekannten und üblichen pharmazeutischen Hilfsstoffe sowie sonstige übliche Träger- und Verdünnungsmittel verwendet werden können, die in folgenden Literaturstellen als Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete empfohlen beziehungsweise angegeben sind: Ullmanns Enzyklopädie der technischen Chemie, Band 4 (1953), Seite 1 bis 39; Journal of Pharmaceutical Sciences, Band 52 (1963), Seite 918 ff., H. v. Czetsch-Lindenwald, Hilfsstoffe für Pharmazie und angrenzende Gebiete; Pharm. Ind., Heft 2 (1961), Seite 72 ff.; Dr. H.P. Fiedler, Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete, Cantor KG, Aulendorf in Württemberg (1989).

Beispiele für die Träger- und Hilfsstoffe sind: Gelatine, natürliche Zucker wie Rohrzucker oder Milchsucker, Lecithin, Pektin, Stärke, Cyclodextrine und Cyclodextrinderivate, Dextran, Gummi arabicum, Tylose, Talkum, Lycopodium, Cellulose, Cellulosederivate, Methylcellulose, Fettsäuren sowie Magnesium-, Calcium- oder Aluminiumsalze von Fettsäuren mit 12 bis 22 C-Atomen, insbesondere der gesättigten (zum Beispiel Stearate), Emulgatoren, Öle und Fette, insbesondere pflanzliche (zum Beispiel Erdnußöl, Rizinusöl, Olivenöl, Sesamöl, Baumwollsaatöl, Maisöl, Weizenkeimöl, Sonnenblumensamenöl; Glycerinester und Polyglycerinester und deren Gemische, pharmazeutisch verträgliche ein- oder mehrwertige Alkohole und Polyglykole wie Polyethylenglykole sowie ihre Derivate, Ester von aliphatischen gesättigten oder ungesättigten Fettsäuren mit einwertigen aliphatischen Alkoholen oder mehrwertigen Alkoholen wie Glykolen, Glycerin, Diethylenglykol, Pentaerythrit, Sorbit, Mannit, Ester der Zitronensäure mit primären Alkoholen, Essigsäure, Harnstoff, Benzylbenzoat, Glycerinformale, Lactamide, Lactate, Ethylcarbonate, Silicone, Calciumcarbonat, Natriumcarbonat, Calciumphosphat, Natriumphosphat, Magnesiumcarbonat und ähnliche. Als weitere Hilfsstoffe kommen Stoffe in Frage, die den Zerfall bewirken (sogenannte Sprengmittel) wie: quervernetztes Polyvinylpyrrolidon, Natriumcarboxymethylstärke, Natriumcarboxymethylcellulose oder mikrokristalline Cellulose.

Im übrigen wird auf das folgende Standardwerk verwiesen: Sucker, Fuchs, Speiser, Pharmazeutische Technologie, Thieme-Verlag Stuttgart, 1978.

Die Applikation der Ester des Pyridoxins, Pyridoxals oder des Pyridoxamins oder ihrer jeweiligen 5'-Phosphate mit schwefelenthaltenden Carbonsäuren des Anspruch 1 und 2 wie beispielsweise dem Cystein oder den Derivaten des Cysteins oder der alpha-Liponsäure oder der oxidierten oder reduzierten R- beziehungsweise S-alpha-Liponsäure beziehungsweise der Arzneimittel kann auf die Haut oder Schleimhaut oder in das Körperinnere erfolgen, beispielsweise oral, enteral, pulmonal, nasal, lingual, Intravenös, intraarteriell, intrakardial, intramuskulär, intraperitoneal, intracutan, subcutan.

Bei den parenteralen Zubereitungsformen handelt es sich um sterile beziehungsweise sterilisierte Erzeugnisse.

Zur Herstellung von Lösungen oder Suspensionen werden beispielsweise Wasser oder physiologisch verträgliche organische Lösungsmittel verwendet.

Für injizierbare Lösungen oder Suspensionen werden zum Beispiel nicht-toxische parenteral verträgliche Verdünnungsmittel oder Lösungsmittel verwendet. Bekannte und übliche Lösungsvermittler beziehungsweise Emulgatoren können bei der Herstellung der Zubereitung verwendet werden. Siehe auch Dr. H. P. Fiedler "Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete" 1971, S. 191 — 195.

Außerdem ist der Zusatz von Konservierungsmitteln, Stabilisatoren, Puffersubstanzen, Geschmackskorrigentien, Süßmitteln, Farbstoffen, Antioxydantien und Komplexbildnern und dergleichen möglich.

Als Antioxydantien kommen beispielsweise Ascorbinsäure, Ascorbylpalmitat, Ubichinon, Flavonoide oder Isoflavonoide, Tocopherole sowie Synergisten zur Anwendung. Der Zusatz der Synergisten steigert die antioxygene Wirkung der Antioxydantien erheblich.

Darüber hinaus ist der Zusatz von Konservierungsmitteln, Stabilisatoren, Puffersubstanzen, Geschmackskorrigentien, Süßmitteln, Farbstoffen, Antioxydantien und Komplexbildnern und dergleichen möglich.

Kurze Beschreibung einiger in der Anmeldung besonders erwähnten pharmakologischen Testmethoden, wie beispielsweise teilweise in DE 40 35 442 A1 und DE 40 02 706 A1 beschrieben:

a) Essigsäure-Writhing-Test an der Maus in Anlehnung nach der Methode von KOSTE R et al. Fed. Proc. Bd. 18, Seite 412 (1959)

In Anlehnung an KOSTER erhalten weibliche Mäuse 0.1 ml einer 1%-igen Essigsäure- bzw. einer 2%-igen Magnesiumsulfatlösung intraperitoneal injiziert, worauf die Tiere in unregelmäßigen Abständen eine charakteristische Streckbewegung zeigen. Durch Analgetika läßt sich die Häufigkeit der Streckbewegungen dosisabhängig vermindern. Die Anzahl der Streckbewegungen jeder Maus binnen 4 Minuten wurde 30 min nach Substanzgabe registriert, für jede Gruppe ermittelt und in Prozent gegenüber der Kontrollgruppe ausgedrückt. Als ED<sub>50</sub> gilt die Dosis, die die Streckhäufigkeit um 50% senkt. Die Berechnung wird mittels linearer Regression durchgeführt.

b) Randall-Selitto-Test an der Ratte, Randall, L.O. u. Selitto, J.: Arch. Int Pharmacodyn, Bd. 111, S. 409-418 (1957)

In Anlehnung an RANDALL und SELITTO erhalten männliche Ratten 0.1 ml einer 1%-igen Carrageenin-Suspension in die rechte Hinterpfote subplantar injiziert. 2,5 Stunden danach werden die Prüfsubstanzen in Methocel peroral mittels Schlundsonde appliziert. 30 Minuten nach Substanzgabe wird die Schmerzschwelle als Druck auf die entzündete Pfote in Gramm gemessen. Als Kriterium gilt die Abwehrreaktion der Tiere. Die Substanzwirkung wird als Erhöhung der Schmerzschwelle gegenüber der Kontrollgruppe berechnet. Als ED<sub>50</sub> gilt die Dosis, die die Schmerzschwelle um 50% erhöht. Die Berechnung wird mittels linearer Regression durchgeführt.

c) Carrageenin-Ödem an der Ratte, in Anlehnung und Modifikation der Methode von MÖRSDORF et al., Arch. int. Pharmacodyn. 192, 111 — 127 (1971)

Die Untersuchung erfolgt am Carrageenin-Ödem der Rattenpfote in Anlehnung und Modifikation der Methode von MÖRSDORF et al (Arch. int. Pharmacodyn, 192, 111 — 127 (1971)). Im Unterschied zur Methode von MÖRSDORF et al. werden die Rattenpfoten volumetrisch durch Wasserimmersion gemessen und nicht abgesetzt. Die antiphlogistische Wirkung wird z. B. als Ödemhemmung in Prozent gegenüber der unbehandelten Kontrollgruppe angegeben. Es wird bei sämtlichen Versuchen die Testsubstanz oder Placebosubstanz oral appliziert. Die Substanzen werden 1 Stunde vor Auslösung der Entzündung oral verabreicht. Die ED<sub>50</sub> ist die Dosis in mg/kg Körpergewicht, bei der rechnerisch eine 50%ige Hemmung des Pfotenödems vorliegt. Die Berechnung (ED<sub>50</sub>) erfolgt mittels linearer Regression.

d) UV-Erythem



Die Durchführung der Versuche erfolgt in Anlehnung an die Methode von WINDER et al. (Winder et al. Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Therapie, Bd 166, S. 261 (1958). Die Bewertung des UV-Erythemunterschieds umfaßt 3 Schweregrade: deutlich abgegrenzte (1 Bewertungspunkt), nicht klar abgegrenzte (0,5 Bewertungspunkt) und fast überhaupt keine Rötung (0 Bewertungspunkt). Prüfsubstanzen, bei denen die Summe (aus den Hautstellen) 2 und mehr Bewertungspunkte vergeben wurden, lag keine Inhibitorwirkung vor. Diejenigen Prüfsubstanzen mit 1,5 Bewertungspunkten und weniger wurden als antiphlogistisch beurteilt.

e) Elektroschmerztest an der Maus in Anlehnung an die Methode von Blake, Graeme und Sigg, Med. Exp. 9, 146, (1963)

In Anlehnung an BLAKE und GRAEME werden männliche Mäuse einzeln in eine Arena gebracht, in der sie durch das Bodengitter mit einem Rechteckstrom gereizt werden. Die Stromstärke wird so lange erhöht, bis die Tiere mit Lautäußerung (Vokalisation) reagieren. Die analgetische Wirkung wird als Erhöhung der Schmerzschwelle (in mA) gegenüber einer mit Blindlösung behandelten Kontrollgruppe in Prozent ausgedrückt. Als ED<sub>50</sub> wird die Dosis bestimmt, welche die Schmerzschwelle um 50% erhöht. Die Berechnung (ED<sub>50</sub>) erfolgt mittels linearer Regression.

f) Streptozotocin-Modell mit Untersuchung der Nervenleitgeschwindigkeit an Ratten

Albino-Ratten werden die Insulin produzierenden Pankreaszellen geschädigt durch eine einmalige Gabe von Streptozotocin (50 mg/kg i.v.), was zu chronisch erhöhten Glukosespiegeln führt. Bei den so geschädigten diabetischen Ratten sind die Nervenleitgeschwindigkeiten deutlich reduziert (siehe auch DE 41 25 116 A1). Die Testsubstanzen werden in einer prophylaktischen und therapeutischen Versuchsanordnung verabreicht, um die prophylaktische und therapeutische Dosiswirkungskurve zu ermitteln. Die Ergebnisse von nicht mit den Testsubstanzen behandelten Tieren und von diabetischen Kontrollratten, die keine Testsubstanzen erhielten, werden verglichen. Die Nervenleitgeschwindigkeitsergebnisse der Tiere in den Testsubstanzen und der Kontrollgruppe werden statistisch untersucht.

g) Zytotoxizitätstest an Hepatozyten oder Mäusefibroblasten in vitro in Anlehnung an die Methode von: LINDL et al. in: Zell und Gewebekultur, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, New York, 2. Aufl., 1989, Seite 164—169, und Untersuchungen auf Beeinflussbarkeit der Aktivität von Leberenzymen

In aufsteigenden Konzentrationen der Testsubstanzen wird in Leberzellkulturen oder Mäusefibroblastenkulturen die Zytotoxizität mittels der Neutralrotfärbung nachgewiesen. Lebende Zellen färben sich rot an. Die Auswertung der Kontrollkultur, die keine Testsubstanzen erhielt und die mit der Testsubstanzen behandelten Leberzellkulturen erfolgt nach 24 Stunden. Es werden zwei Reaktionen gemessen: a) Der Entfärbungsindex und b) der Zellzerstörungsindex. Beide Reaktionen zusammen ergeben die Zellreaktion. Die Zellreaktion kann auch als Quotient aus Entfärbungsindex/Zellzerstörungsindex angegeben werden. Die Reaktion der Zellen sind eine Funktion der Konzentration und der Zytotoxizität der in der Prüflösung befindlichen Wirkstoffe.

h) Magenulkusmodell an der Ratte

Der ulzerogene Effekt wird in Anlehnung und Modifikation der Methode von JAHN und ADRIAN (Arzneimittelforschung, Vol. 19 (1969), S. 36—52 untersucht. Die Versuchstiere, männliche Albinoratten, erhielten peroral mit der Schlundsonde die Testsubstanzen verabreicht. 24 Stunden später wurden die Tiere getötet und die Mägen nach der Methode von MÜNCHOW (Arzneimittelforschung, Vol. 4 (1954), S. 341—344) auf ulzerogene Läsionen untersucht und ausgewertet. Die Größe der ulzerogenen Veränderungen wurde entsprechend der Methode von MÜNCHOW (Arzneimittelforschung, Vol. 4 (1954), S. 341—344) klassifiziert. Es wurden die prozentuale Hemmung des Ulkusindex durch die Testsubstanzen und zusätzlich die ID<sub>50</sub> mittels linearer Regression berechnet.

i) Thrombozytenaggregation in vitro

Der Einfluß der Testsubstanzen wurde nach der Methode von L. HALLMANN in: "Klinische Chemie und Mikroskopie", Verlag Georg Thieme Stuttgart — New York, 11. Auflage (1980), S. 426 durchgeführt. Die Testsubstanzen wurden 5 Minuten vor Thrombozytenaggregationsstimulation durch ADP oder Kollagen oder Adrenalin gelöst in 50 Mikroliter dem Testansatz zugesetzt. Die Aggregationshemmwirkung der Testsubstanzen wurde in % Hemmung der maximalen Thrombozytenaggregation durch die Stimulatoren ADP oder Kollagen oder Adrenalin ausgedrückt. Es wurde die IC<sub>50</sub> mittels linearer Regression berechnet.

j) IC<sub>50</sub> an Hefezellen, in vitro Versuch zur Zytotoxizität

Die Versuche wurden in Anlehnung an die Methode von KOCH, HP: Pharmazie, 42, 531—537 (1992) sowie KOCH et al.: Methods Find Exp Clin Pharmacol, 15, 141—152 (1993) durchgeführt. Es wurde die IC<sub>50</sub> mittels linearer Regression berechnet.

k) Prüfung auf wachstumshemmende Eigenschaften einer Substanz mit Hilfe von Maus-Fibroblasten (L929) bzw. Humanfibroblasten (MRC9) nach: LINDL et al. in: Zell und Gewebekultur, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, New York, 2. Aufl., 1989, Seite 162—164.

l) Isoliertes Axon (beispielsweise vom Frosch) in vitro

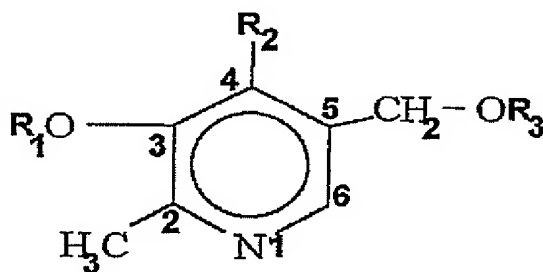
Vergleichende Prüfung auf Beeinflussung des Aktionspotentials durch Pyridoxin-, Pyridoxal- und Pyridoxamin- und die jeweiligen 5'-Phosphat- alleine und durch die Ester enthaltend Wirkstoffe nach Anspruch 1 und 2

m) Prüfung der Phagozytose — Aktivität von Makrophagen, nach G.ROSSI, in: Zellkultur-Methoden, Berlin 7.—9. Okt. 1987, Hrsg. H.R. Maurer, Inst. für Pharmazie der freien Universität Berlin, 29. Sept. 1987, Seite 163.

## Patentansprüche

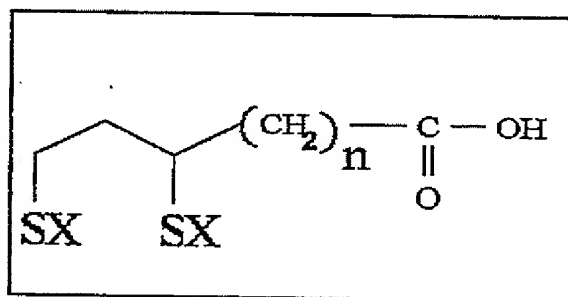
1. Ester des Pyridoxins, Pyridoxals und Pyridoxamins und die Ester ihrer jeweiligen 5'-Phosphate ( $R_3 = PO_3H_2$ ) der allgemeinen Formel 1

Formel 1



— worin  $R_1$  ein Rest einer schwefelenthaltenden Carbonsäure vom Typ des Cysteins, siehe Formeln 3 bis 5, Acetylcysteins, Carbocysteins (S-(Carboxy-methyl-L-cystein)), der alpha-Liponsäure oder einer daraus abgeleiteten Säure der allgemeinen Formel 2

Formel 2



worin, siehe Formel 2 und Formeln 6 bis 8, X ein Wasserstoffatom ist oder beide eine einfache Bindung zwischen den beiden Schwefelatomen bedeuten und n eine Zahl von 1 bis 10 darstellt oder deren therapeutisch verwertbare Salze, oder  $R_1$  ein Rest der Dihydroliponsäure oder der R- oder S-Isomeren der alpha-Liponsäure oder ihrer reduzierten Form bezeichnet,

—  $R_2$  im Falle des Pyridoxins eine  $CH_2OH$ -Gruppe bezeichnen kann

—  $R_2$  im Falle des Pyridoxals eine  $CHO$ -Gruppe bezeichnen kann

—  $R_2$  im Falle des Pyridoxins einen an den Sauerstoff der Hydroxymethylgruppe in 4-Stellung des Pyridinrings veresterten Säurerest einer schwefelenthaltenden Carbonsäure darstellt vom Typ des Cysteins, Acetylcysteins, Carbocysteins (S-(Carboxy-methyl-L-cystein)), der alpha-Liponsäure, worin, siehe Formel 2 und Formeln 6 bis 8, X ein Wasserstoffatom ist oder beide Atome zusammen eine einfache Bindung zwischen den beiden Schwefelatomen bedeuten und n eine Zahl von 1 bis 10 darstellt

—  $R_2$  im Falle des Pyridoxins einen an den Sauerstoff der Hydroxymethylgruppe in 4-Stellung des Pyridinrings veresterten Säurerest der Dihydroliponsäure darstellt oder den Säurerest der R- bzw. S-Isomeren der alpha-Liponsäure oder ihrer reduzierten Form bezeichnen kann, worin, siehe Formeln 6 bis 8, X ein Wasserstoffatom ist oder beide Atome zusammen eine einfache Bindung zwischen den beiden Schwefelatomen bedeuten und n eine Zahl von 1 bis 10 darstellt

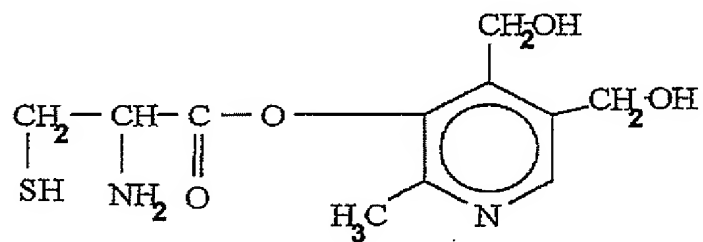
—  $R_2$  im Falle des Pyridoxamins eine  $CH_2NH_2$ -Gruppe bezeichnet

—  $R_3$  im Falle des Pyridoxins, Pyridoxals oder Pyridoxamins ein Wasserstoffatom bezeichnen kann

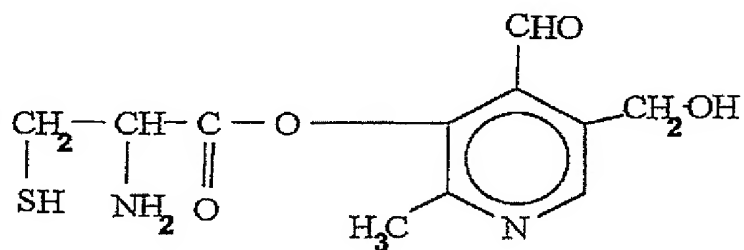
—  $R_3$  im Falle des Pyridoxins, Pyridoxals oder Pyridoxamins einen an den Sauerstoff der Hydroxymethylgruppe in 5-Stellung des Pyridinrings veresterten Säurerest einer schwefelenthaltenden Carbonsäure vom Typ des Cysteins, Acetylcysteins, Carbocysteins (S-(Carboxy-methyl-L-cystein)), der alpha-Liponsäure, worin, siehe Formel 2 und Formeln 6 bis 8, X ein Wasserstoffatom ist oder beide eine einfache Bindung zwischen den beiden Schwefelatomen bedeuten und n eine Zahl von 1 bis 10 darstellt oder  $R_3$  einen Säurerest der Dihydroliponsäure oder einen Säurerest der R- oder S-Isomeren der alpha-Liponsäure oder ihrer reduzierten Form bezeichnen kann

—  $R_3$  im Falle der 5'-Phosphate des Pyridoxins, Pyridoxals oder Pyridoxamins eine  $PO_3H_2$ -Gruppe bezeichnet.

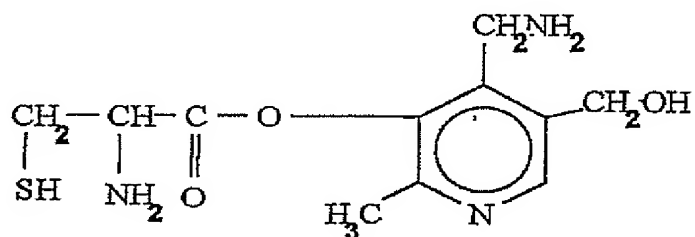
Formel 3



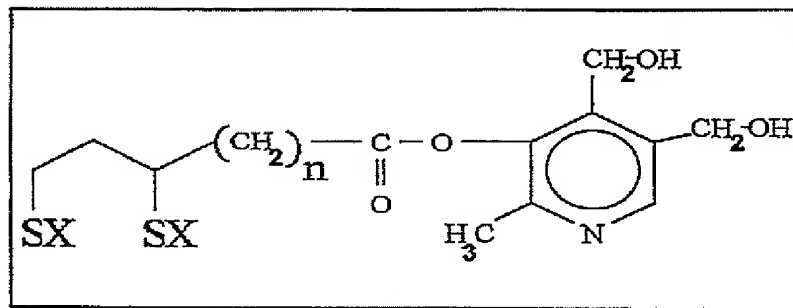
Formel 4



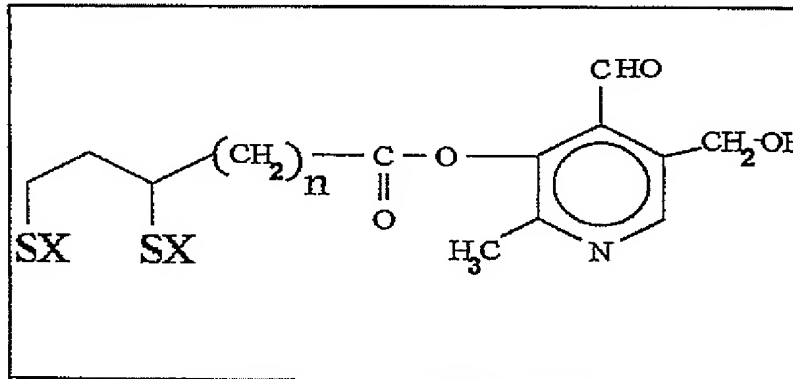
Formel 5



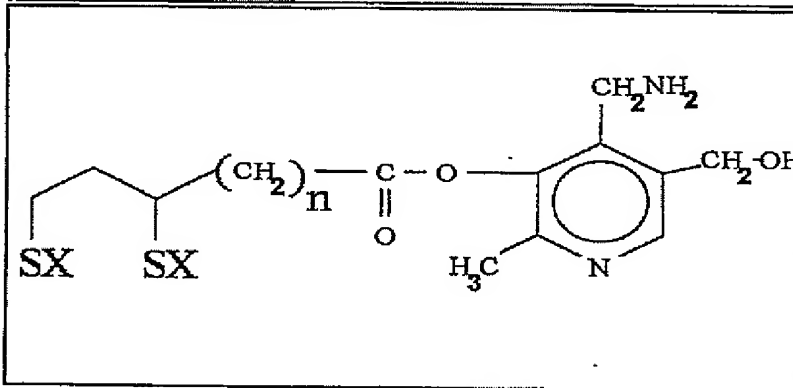
Formel 6



Formel 7



Formel 8



2. Ester des Pyridoxins, Pyridoxals oder Pyridoxamins oder Ester ihrer jeweiligen 5'-Phosphate mit schwefelenthaltenden Carbonsäuren zur Verwendung als Arzneimittel und Kosmetika nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff ein Ester ist, enthaltend Pyridoxin, Pyridoxal oder Pyridoxamin oder ihre jeweiligen 5'-Phosphate verestert mit einer schwefelenthaltenden Carbonsäure wie beispielsweise mit Cystein, Acetylcystein, Carbocystein, alpha-Liponsäure, Dihydroliponsäure oder mit den R- oder S-Isomeren der alpha-Liponsäure oder mit ihrer reduzierten Form.

3. Verfahren zur Herstellung von Estern des Pyridoxins, Pyridoxals und Pyridoxamins oder ihrer jeweiligen 5'-Phosphate mit schwefelenthaltenden Carbonsäuren nach Anspruch 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß man, um einheitliche Ester zu erhalten, im Falle des Pyridoxins, Pyridoxals oder Pyridoxamins alle Hydroxylgruppen in 3-Stellung des Pyridinrings und zusätzlich im Falle des Pyridoxins alle Hydroxylgruppen der Hydroxymethylgruppen in 4- und 5-Stellung des Pyridinrings und im Falle des Pyridoxals die Hydroxylgruppe der Hydroxymethylgruppe in 5-Stellung des Pyridinrings verestert mit schwefelenthaltenden Carbonsäuren nach Anspruch 1 und 2 und im Falle des Pyridoxamins nach Einführung einer Stickstoffschutzgruppe in 4-Stellung des Pyridinrings, die nach Herstellung des Esters wieder abgespalten wird, die Hydroxylgruppe der Hydroxymethylgruppe in 5-Stellung des Pyridinrings verestert mit schwefelenthaltenden Carbonsäuren des Anspruch 1 und 2 verestert — oder nur die Hydroxylgruppen des Pyridoxins, Pyridoxals oder Pyridoxamins in 3-Stellung des Pyridinrings mit den schwefelenthaltenden Carbonsäuren des Anspruch 1 und 2 verestert.

Für die Herstellung des Esters an der Hydroxylgruppe in 3-Stellung des Pyridinrings versieht man im Falle des Pyridoxins die Hydroxylgruppen der Hydroxymethylgruppen in 4- und 5-Stellung des Pyridinrings beziehungsweise im Falle des Pyridoxals die Hydroxylgruppe der Hydroxymethylgruppe in 5-Stellung des Pyridinrings beziehungsweise im Falle des Pyridoxamins die Hydroxylgruppe der Hydroxymethylgruppe in

- 5-Stellung des Pyridinrings zunächst mit Schutzgruppen (Benzyl- oder Acetyl-gruppen) und zusätzlich im Falle des Pyridoxamins die  $\text{CH}_2\text{NH}_2$ -gruppe in 4-Stellung des Pyridinrings mit entsprechender Stickstoff- bzw. Amino-Schutzgruppe, die später nach Herstellung des Esters nach Anspruch 1 und 2 mit den üblichen Methoden abgespalten werden. Nach Einführung der Schutzgruppen werden das Pyridoxin, Pyridoxal oder Pyridoxamin an der Hydroxylgruppe in 3-Stellung des Pyridinrings mit schwefelenthaltenden Carbonsäuren des Anspruchs 1 und 2 verestert, indem diese in einem Lösungsmittel umgesetzt werden, oder daß man aktive Carbonsäure-Derivate wie Säurechloride oder Säureanhydride oder die Carbonsäuren selbst verwendet oder daß man als Aktivator N-Hydroxysuccinimid oder Paranitrophenol u. dgl. verwendet oder daß man die Methode mit N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) verwendet.
4. Verwendung von Arzneimitteln und Kosmetika nach Anspruch 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff ein Ester ist, enthaltend Pyridoxin, Pyridoxal oder Pyridoxamin, oder die jeweiligen 5'-Phosphate verestert mit schwefelenthaltenden Carbonsäuren nach Anspruch 1 und 2 wie beispielsweise dem Cystein oder dem Acetylcystein oder dem Carbocystein (nachfolgend Derivate des Cysteins genannt) oder beispielsweise der alpha-Liponsäure, Dihydroliponsäure oder der R- oder S-Isomeren der alpha-Liponsäure oder ihrer reduzierten Form und daß man die Arzneimittel und Kosmetika nach Anspruch 1 und 2 mit pharmazeutisch üblichen Träger-, Hilfs- und/ oder Verdünnungsmittel und/oder Stabilisatoren und/oder Lösungsvermittler vermischt und zu pharmazeutischen Zubereitungen und zu einer therapeutisch anwendbaren Form wie beispielsweise Tabletten, Kapseln, Pillen, Dragees, Granulate, Pulver, Suppositorien, Salben, Cremes, Gele, Pflaster oder in flüssiger Form als Lösungen, Emulsionen, Aerosolen, Sprays, Haarshampoos oder Haarspülungen verarbeitet.
5. Verwendung von Arzneimitteln und Kosmetika nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß als Stabilisatoren — beziehungsweise Lösungsvermittler — natürliche alpha-Aminosäuren, aliphatische Amine, Trometamol, aliphatische C2—C4-Alkohole, Dimethylaminoethanol, Polyethylenglykole und übliche physiologische verträgliche organische Amide verwendet werden.
6. Verwendung der Ester als Arzneimittel und Kosmetika nach einem oder mehreren vorangehenden Ansprüchen, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Wirkstoff den Ester des Pyridoxins, Pyridoxals oder Pyridoxamins oder ihrer jeweiligen 5'-Phosphate verestert mit alpha-Liponsäure, Dihydroliponsäure oder der R- oder S-Isomeren der alpha-Liponsäure oder ihrer reduzierten Form enthalten und daß sie zur Therapie von entzündlichen und/oder schmerzhaften Erkrankungen des Bewegungsapparates und des Magen-Darm- und Urogenitaltrakts, Entzündungen der Haut, Psoriasis, Neurodermitis, Entzündungen der Schleimhäute wie beispielsweise Rhinitis, Tracheitis, Laryngitis, Gastritis und Entzündungen des Atemtraktes wie beispielsweise Bronchitis, bei einer Nitrattoleranz, Stoffwechselerkrankungen wie beispielsweise Insulinresistenz, Diabetes mellitus Typ I und Typ II, Arteriosklerose, bei entzündlichen sowie degenerativen Erkrankungen der Leber, Nekrosen (allgemein), Intoxikationen insbesondere Schwermetallvergiftungen, Ischämien, Tumorerkrankungen, neurologische Erkrankungen wie beispielsweise Nervendegeneration (neurodegenerative Prozesse), degenerative Erkrankungen des Zentralnervensystem und des Herzens, Multiple Sklerose, Polyneuropathie diabetogener, alkoholischer hepatischer und urämischer Genese, Neuralgien, Neuritiden, Altersbeschwerden, Gedächtnisstörungen, Abnutzungserscheinungen im Alter, Durchblutungsstörungen eingesetzt werden.
7. Verwendung von Arzneimitteln und Kosmetika nach einem oder mehreren der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Wirkstoff Ester des Pyridoxins, Pyridoxals oder Pyridoxamins oder ihrer jeweiligen 5'-Phosphate verestert mit Cystein, Acetylcystein oder Carbocystein oder alpha-Liponsäure, Dihydroliponsäure oder der R- oder S-Isomeren der alpha-Liponsäure oder ihrer reduzierten Form enthalten, die sich insbesondere zur Behandlung von Erkrankungen der Haut und Anhangsgebilde wie beispielsweise Sonnenbrand, Kopfschuppen bei trockener und öligter Seborrhoe, impetignisierter Ekzeme und Pyodermien der Kopfhaut, seborrhoisches Ekzem des Haarbodens, seborrhoische Begleitsymptome der androgenetischen Alopezie und andere Hauterkrankungen wie beispielsweise Neurodermitis und Psoriasis sowie Urtikaria und Haarbalgentzündungen, Entzündungen des Atemtraktes wie beispielsweise Bronchitis eignen.
8. Verwendung von Arzneimitteln und Kosmetika nach einem oder mehreren der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff (d. h. der Ester) enthaltend die veresterten Wirkstoffkomponenten nach Anspruch 1 und 2 in einer Menge im allgemeinen von 0,1 bis 800 mg, vorzugsweise 0,5—600 mg, insbesondere von 1 bis 400 mg vorliegt.
9. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels und Kosmetikums nach einem oder mehreren der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß man in dem Ester des Pyridoxins, Pyridoxals oder des Pyridoxamins oder ihrer jeweiligen 5'-Phosphate mit schwefelenthaltenden Carbonsäuren beispielsweise dem Cystein oder Derivaten des Cysteins oder der alpha-Liponsäure oder der Dihydroliponsäure oder der R- oder S-Isomeren der alpha Liponsäure oder ihrer reduzierten Form ein pharmazeutisch verwendbares Salz hiervon zusammen mit üblichen Träger- und/oder Verdünnungs- beziehungsweise Hilfsstoffen vermischt beziehungsweise homogenisiert und gegebenenfalls die so erhaltene Lösung oder Mischung zur Herstellung von Zubereitungen, die in der Dosierungseinheit 0,1 mg bis 800, vorzugsweise 0,5 bis 600 mg, insbesondere 1 bis 400 mg des Esters, in Hohlzellen entsprechender Größe ausgießt, zu Tabletten verpreßt oder in Kapseln entsprechender Größe abfüllt oder granuliert und dann gegebenenfalls unter Zusatz von weiteren üblichen Hilfsstoffen zu Tabletten verpreßt oder in Kapseln abfüllt.
10. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels und Kosmetikums nach einem oder mehreren der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß man die unter den Ansprüchen 1 und 2 aufgeführten Komponenten des Esters oder ein pharmazeutisch verwendbares Salz hiervon mit einem oder mehreren der üblichen Träger und Hilfsstoffen vermischt, die erhaltene Mischung, granuliert, das Granulat gebe-

nenfalls mit einem oder mehreren der oben genannten Hilfsstoffe homogenisiert und die Mischung zu Tabletten verpreßt oder in Kapseln abfüllt, wobei die Tabletten oder Kapseln in der Dosierungseinheit jeweils 0,1 mg bis 800, vorzugsweise 0,5 bis 600 mg, insbesondere 1 bis 400 mg den Ester nach Anspruch 1 und 2 oder ein Salz hiervon enthalten.

11. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels und Kosmetikums nach einem oder mehreren der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß man als Wirkstoff den Ester des Pyridoxins, Pyridoxals oder Pyridoxamins oder ihrer jeweiligen 5'-Phosphate mit schwefelenthaltenden Carbonsäuren nach Anspruchs 1 und 2 oder ein pharmazeutisch verwendbares Salz hiervon homogenisiert und/oder emulgiert.

12. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels und Kosmetikums (Lösung, Emulsion, Suspension) nach einem oder mehreren der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß man den Ester aus mindestens einem Wirkstoff nach Anspruchs 1 und 2 oder ein pharmazeutisch verwendbares Salz hiervon sowie gegebenenfalls in Anwesenheit eines Komplexbildners und/oder eines Emulgators in Wasser, physiologisch unbedenklichen Alkoholen sowie Aminoalkoholen, Ölen oder Dimethylsulfoxid oder Mischungen hiervon auflöst und gegebenenfalls die so erhaltene Lösung mit so viel Wasser, Alkohol, Dimethylsulfoxid oder Öl auffüllt, daß die Endlösung, Endsuspension oder Emulsion im allgemeinen 0,5—70 und insbesondere 1—50 Gewichtsprozent an Wirkstoff den Ester aus den Wirkstoffkomponenten nach Anspruchs 1 und 2 enthält.

13. Verwendung von mindestens einem der Wirkstoffe (Ester) nach Anspruchs 1 und 2, das heißt Ester des Pyridoxins, Pyridoxals oder Pyridoxamins oder ihrer jeweiligen 5'-Phosphate verestert mit schwefelenthaltenden Carbonsäuren nach Anspruch 1 und 2 und deren pharmazeutisch verwendbaren Salzen zur Herstellung von Arzneimitteln und Kosmetika.

14. Verwendung von mindestens einem Wirkstoff (Ester) nach Anspruchs 1 und 2, das heißt Ester des Pyridoxins, Pyridoxals oder Pyridoxamins oder ihrer jeweiligen 5'-Phosphate verestert mit schwefelenthaltenden Carbonsäuren nach Anspruch 1 und 2 sowie deren pharmazeutisch verwendbare Salze, dadurch gekennzeichnet, daß Arzneimittel zur Prävention und Bekämpfung von neurologischen, schmerzhaften, entzündlichen, zelldegenerativen Erkrankungen, tumorösen, dermatologischen Erkrankungen, Stoffwechselerkrankungen sowie zur Prävention oder Behandlung von Intoxikationen und geriatrischen Symptomen sowie daß Kosmetika zur Pflege der Haut, zur Prävention und Behandlung von Erkrankungen der Haut und Hautanhangsgebilden hergestellt werden.